

Universitäts-Kinderspital, Zürich
Zentrum für MR-Forschung
Leiterin: PD. Dr. phil. Ruth O’Gorman Tuura

Betreuung der Masterarbeit:
PD Dr. sc. nat. Karin Kucian, PhD Ursina McCaskey, PhD Volker Ressel
Leitung der Masterarbeit: PD Dr. sc. nat. Karin Kucian

Diffusions-Tensor-Bildgebung als Prädiktor von Dyskalkulie bei Kindern

MASTERARBEIT
zur Erlangung des akademischen Grades
Master of Medicine (M Med)
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
Fiona Meienberg (Matrikelnummer 15-560-022)

2020

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung.....	4
3. Theoretischer Hintergrund	7
3.1 Dyskalkulie	7
3.2 DTI Bildgebung	10
4. Material und Methoden	13
4.1 Studiendesign	13
4.2 Versuchspersonen	14
4.3 Ethik	14
4.4 Verhaltensdaten	14
4.5 DTI Daten	18
4.5.1 Datenerhebung	18
4.5.2 Qualitätskontrolle und Vorverarbeitung	18
4.6 Statistik	21
5. Resultate	22
5.1 Verhaltensdaten	22
5.2 DTI Daten	23
5.2.1 Region of Interest Analyse	23
5.2.2 Whole brain Analyse	27
6. Diskussion	28
6.1 Wichtigste Resultate und Interpretation	28
6.2 Stärken und Limitationen der Studie	31
6.3 Konklusion	32
7. Literaturverzeichnis	33
8. Danksagung.....	38
9. Lebenslauf	39
10. Erklärung	40

1. Zusammenfassung

Einleitung, Fragestellung:

Dyskalkulie ist eine häufige umschriebene Entwicklungsstörung der Rechenfertigkeiten. Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl. diffusion tensor imaging, DTI) kann eingesetzt werden, um die strukturelle neurologische Entwicklung von Kindern mit Dyskalkulie zu untersuchen. Diese Langzeitstudie untersuchte, ob sich DTI-Daten als Prädiktor der späteren Mathematikleistung eignen und wie die Qualität von DTI-Daten objektiv beurteilt werden kann.

Methoden:

Beim ersten Messzeitpunkt wurden DTI-Daten von 28 Kindern im Alter von 8 - 11 Jahren erhoben und mit neuropsychologischen Verhaltenstests 4.2 Jahre später in Verbindung gebracht. Die Qualitätskontrolle der DTI-Daten erfolgte mit der Software «FMRIB Software Library». Es wurde die mittlere Fraktionale Anisotropie (FA) von 22 umschriebenen Hirnstrukturen bestimmt und untersucht, ob sich diese als Prädiktor der späteren Mathematikleistung eignen. Kontrollvariablen waren Alter, Geschlecht und Differenz zwischen den Messzeitpunkten. Mit denselben Daten wurde mit der Software «Statistical Parametric Mapping» eine Ganzhirn-Analyse durchgeführt.

Resultate:

Aufgrund der Qualitätskontrolle der DTI-Daten wurden die vollständigen Daten von 7 Probanden ausgeschlossen. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang aller 22 untersuchten Hirnstrukturen mit der späteren Leistung im standardisierten Mathematiktest «Basis-Math». Als Prädiktor war jeweils die Kontrollvariable «Differenz zwischen den Messzeitpunkten» signifikant. Ohne diese Kontrollvariable zeigten sich Trends in der Prädiktion desselben Tests durch FA-Werte des Fasciculus longitudinalis superior (SLF) links und Pars temporalis des SLF links. In der Ganzhirn-Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung im Test «Basis-Math» und FA-Werten in einem Cluster im Pars temporalis des SLF links.

Schlussfolgerungen:

Die Qualitätskontrolle der DTI-Daten konnte durch eine Software objektiviert werden. In dieser Langzeitstudie zeichnete sich in verschiedenen Analysen ab, dass bei der Prädiktion der späteren Rechenleistung vor allem der Pars temporalis des SLF links eine Rolle spielt.

2. Einleitung

Circa ein Kind pro Schulklasse ist von Dyskalkulie betroffen, also einer umschriebenen Rechenschwäche. Dies ist nicht nur für das betroffene Kind eine Herausforderung, sondern auch für Eltern und Lehrer. Die Diagnose sollte möglichst früh gestellt werden, damit individuelle Fördermassnahmen eingeleitet werden können. Ohne entsprechende Interventionen persistiert Dyskalkulie bis ins Erwachsenenalter (1, 2).

Es ist deshalb wichtig, mehr über die Pathophysiologie der Dyskalkulie herauszufinden. Ein verbessertes Verständnis ist der erste Schritt, um Früherkennung und unterstützende Interventionen zu optimieren und so die Langzeitprognose zu verbessern. Gegenstand der aktuellen Forschung ist auch die Frage nach strukturellen Korrelaten und deren Entwicklung im Kindesalter und Veränderung bei Dyskalkulie.

Verschiedenste Studien haben versucht, anatomische Korrelate zu verminderter Mathematikleistungen zu finden. Mittels nicht-invasiver funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) konnten erste Studien zeigen, dass bei Erwachsenen beim Rechnen nebst wichtigen Hauptarealen wie dem Sulcus intraparietalis ein ganzes neuronales Netzwerk aktiv ist (3). Dazu gehören der Cortex parietalis posterior, Cortex praefrontalis inferior und superior und occipito-temporale Regionen (3). Auch bei normal entwickelten Kindern waren bei der Zahlenverarbeitung Areale dieses bilateralen, umfassenden Netzwerkes aktiv (4). Die Ergebnisse von Untersuchungen bei Kindern mit atypischer Entwicklung der Rechenfertigkeiten sind nicht eindeutig; es wurde sowohl von erhöhter als auch erniedrigter Aktivität des arithmetischen Netzwerkes im Vergleich zu sich normal entwickelnden Kindern berichtet (3).

Die strukturelle Konnektivität zwischen Regionen des arithmetischen Netzwerkes kann mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl. diffusion tensor imaging, DTI) untersucht werden (3). Diese ebenfalls nichtinvasive Variante der MR-Bildgebung findet heute ausser in der neurowissenschaftlichen Forschung auch klinische Anwendung, vor allem bei der Detektion von frühen ischämischen Schlaganfällen, aber auch im Rahmen der Diagnostik und Therapieplanung bei Hirn- und Rückenmarkstumoren, Multipler Sklerose und Epilepsie (5).

Mittels DTI konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass individuelle Unterschiede in mathematischen Fertigkeiten mit dem Tractus corticospinalis (CST) und der Corona radiata superior (SCR) assoziiert sind (3). Auch interparietale Verbindungen

wie das Splenium und der Isthmus des Corpus callosum scheinen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bei der Zahlenverarbeitung wichtig zu sein (6). Diese Fasertrakte verbinden die zwei Hemisphären des parietalen, temporalen und occipitalen Lappen (6). Weiter spielen auch Assoziationsfasern bei der Mathematikleistung eine Rolle: Studien zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Rechnen und dem Fasciculus longitudinalis superior (SLF) als auch inferior (ILF) (6). Bei normal entwickelten Kindern scheint die Vernetzung der Regionen der weissen Substanz auf der linken Hemisphäre ausgeprägter zu sein als auf der rechten (7, 8, 9, 10).

DTI-Studien, die Kinder mit Dyskalkulie und Kinder mit altersentsprechender Mathematikleistung verglichen, fanden strukturelle Unterschiede in der weissen Substanz. So scheint die Integrität der weissen Substanz in temporo-parietalen Arealen bei Kindern mit Dyskalkulie vermindert zu sein (6).

Bei all diesen DTI-Studien handelt es sich um Querschnitts-Studien. Daten zur longitudinalen Entwicklung der mathematischen Fertigkeiten und Hirnentwicklung bei Kindern mit Dyskalkulie sind sehr wenige vorhanden. Studien zur Langzeitentwicklung der mathematischen Leistung sind auch hinsichtlich Prädiktion eher rar. Bisherige Studien untersuchten vor allem, welche spezifischen mathematischen Verhaltensdaten spätere Mathematik-Defizite vorhersagen können. So wurden frühe Rechenfertigkeiten wie Zählen und Grössenvergleich häufig als signifikante Prädiktoren der späteren Mathematikleistung beschrieben (11), einzelne Studien nannten auch Addieren von einstelligen Zahlen (12) oder Zahlen-Benennung (13). Bisher gibt es jedoch noch keine Untersuchungen zur Vorhersage von Dyskalkulie durch DTI. Das Ziel dieser Studie ist deshalb herauszufinden, ob sich DTI-Daten als Prädiktor der späteren Mathematikleistung bzw. Dyskalkulie eignen. Dies wäre zu erwarten, da angenommen wird, dass Kinder mit einer frühzeitig verminderten strukturellen Konnektivität in der späteren Entwicklung Probleme bei der Zahlenverarbeitung haben werden.

Ein häufig diskutiertes Problem bei der Arbeit mit DTI-Daten ist die Artefakt-Anfälligkeit und die deshalb nötige Qualitätskontrolle. Zur Vorgehensweise bei der Qualitätskontrolle gibt es bis heute keine eindeutigen Empfehlungen. Häufig spielt die individuelle visuelle Kontrolle der Rohdaten eine grosse Rolle, weshalb die Beurteilung der Bildqualität stark vom Untersucher und dessen Erfahrung abhängig ist. Es sind jedoch auch verschiedenste open-source Softwares zur Qualitätskontrolle verfügbar, die auf unterschiedlichen Prinzipien basieren. Eine weitere Frage, die im Rahmen dieser

Studie untersucht werden soll, ist deshalb, wie die Qualität von DTI-Bildern objektiv beurteilt werden kann.

3. Theoretischer Hintergrund

3.1 Dyskalkulie

Dyskalkulie gehört zu den umschriebenen Entwicklungsstörungen und bezeichnet eine Beeinträchtigung von Rechenfertigkeiten (ICD-10: F81.2). Es sind vor allem grundlegende Fertigkeiten wie Addition, Subtraktion, Multiplikation und Division betroffen und weniger die höheren mathematischen Fertigkeiten. Die Beeinträchtigung ist nicht allein durch Faktoren wie eine allgemeine Intelligenzminderung, unzureichende Schulbildung, Hirnverletzungen oder ähnliches erklärbar (14).

Die Prävalenz von Dyskalkulie liegt zwischen 3 bis 7% (15), wobei bei bis zu zwei Dritteln der Betroffenen eine komorbide Störung vorliegt, am häufigsten Dyslexie und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (16). Die Ursachen von Dyskalkulie sind noch weitgehend unbekannt. Eine genetische Beteiligung ist wahrscheinlich, laut einer Studie von Shalev et al. (2001) ist die Prävalenz von Dyskalkulie bei Kindern mit positiver Familienanamnese 5-10fach erhöht (17).

Typische Merkmale von Dyskalkulie (15):

- Schwierigkeiten bei der Zahlen- und Mengenverarbeitung:
 - o Probleme, die Beziehung zwischen Zahl und Menge zu verstehen
 - o Schwierigkeiten beim Zählen, Vergleichen und schnellen Erfassen von Mengen oder Zahlen, Vorstellung einer Zahl auf dem Zahlenstrahl
- Schwierigkeiten mit grundlegenden mathematischen Operationen, da das zugrundeliegende Verständnis für Zahlen bzw. Mengen fehlt:
 - o Defizite beim Abrufen mathematischer Fakten (z.B. Multiplikationstabelle, muss jedes Mal neu berechnet werden)
 - o Kein Übergang von abzählenden Strategien zu nicht-abzählenden Strategien, persistierendes Fingerrechnen bei häufigen, einfachen Berechnungen
 - o Schwierigkeiten nehmen bei zunehmender Komplexität zu (größerer Zahlenraum, mehrere Rechenoperationen, schriftliches Rechnen)

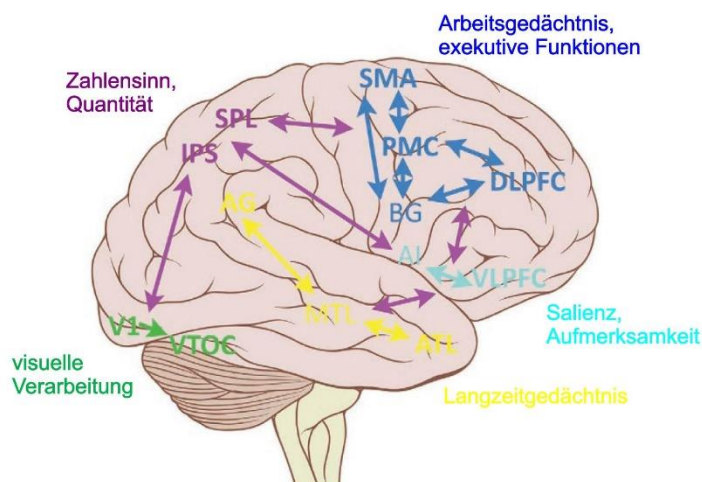
Unbehandelt bleibt Dyskalkulie bis ins Erwachsenenalter bestehen (1, 2). Mögliche Folgen sind nebst Schulschwierigkeiten auch psychische Probleme wie Versagensängste, niedriges Selbstwertgefühl, Aggressivität, Ängstlichkeit oder depressive Stimmung (15). Dies kann sich negativ auf die gesamte Persönlichkeitsentwicklung und

Berufsbildungsphase auswirken (18). Personen mit geringen Rechenkenntnissen haben eine verringerte Chance auf eine Anstellung und eine hohe Prävalenz kann sogar den wirtschaftlichen Status eines Landes verringern (18, 19) .

Um Dyskalkulie zu diagnostizieren gibt es eine Vielzahl verschiedener Tests, Kriterien und Verfahren (1). Eine Früherkennung ist wichtig, damit möglichst früh individuelle Fördermassnahmen eingeleitet werden können. Eine Metaanalyse von Haberstroh et al. (2019) hat gezeigt, dass spezifische Interventionen zu deutlichen Verbesserungen in allen Bereichen der mathematischen Leistung führen (15).

Die funktionelle Bildgebung gibt Einblicke in die Verarbeitung von mathematischen und rechnerischen Fähigkeiten im Gehirn und ermöglicht die Erforschung anatomischer Korrelate der mathematischen Verarbeitung (6). Für eine erfolgreiche Anwendung mathematischer Fertigkeiten ist nicht nur eine effiziente Verarbeitung in Bereichen der grauen Substanz notwendig, sondern auch ein Kommunikationsnetzwerk zwischen verschiedenen kortikalen Arealen (6). So spielen nebst dem Sulcus intraparietalis, dem Kernzentrum der Zahlenverarbeitung, auch Regionen im Cortex occipitalis sowie parietale und präfrontale Areale eine zentrale Rolle beim Lösen eines mathematischen Problems (20), siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Neuronales Netzwerk der Zahlenverarbeitung.

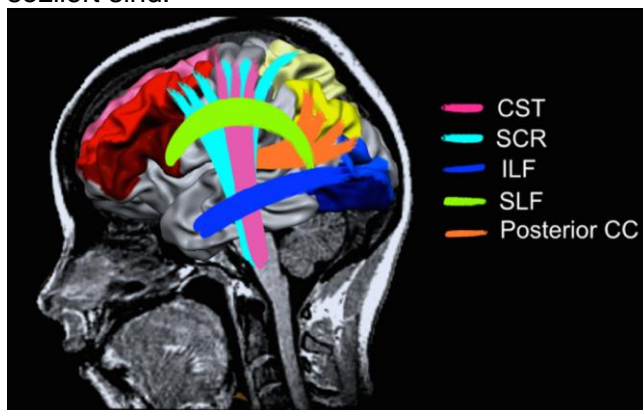


SPL = Lobus parietalis superior, IPS = Sulcus intraparietalis, V1 = Area striata, VTOC = Cortex temporo-occipitalis ventralis, AG = Gyrus angularis, MTL = Lobus temporalis medialis, ATL = Lobus temporalis anterior, AI = Insula anterior, VLPFC = Cortex praefrontalis ventro-lateralis, BG = subkortikale Strukturen, DLPFC = Cortex praefrontalis dorso-lateralis, PMC = Cortex praemotorius, SMA = Cortex praemotorius medialis. Abbildung adaptiert von Kucian (2016) (20).

Während im Cortex occipitalis die visuelle Verarbeitung von z.B. Mengen oder arabischen Zahlen stattfindet, sind parietale und frontale Regionen wichtig für das Arbeitsgedächtnis, aber auch exekutive Funktionen wie Planung oder Problemlösung. Der Cortex praefrontalis spielt u.a. bei der Aufmerksamkeit eine wichtige Rolle (20).

Wichtige Verbindungsstrukturen hinsichtlich der Zahlenverarbeitung sind der Tractus corticospinalis (CST), Corona radiata superior (SCR), Fasciculus longitudinalis superior und inferior (SLF und ILF) (6), siehe Abbildung 2.

Abbildung 2: Schematische Darstellung weisser Fasertrakte, die mit Zahlenverarbeitung assoziiert sind.



CST: Tractus corticospinalis; SCR: Corona radiata superior; ILF: Fasciculus longitudinalis inferior; SLF: Fasciculus longitudinalis superior; CC: Corpus Callosum. Abbildung von Matejko et al. (2015) (6).

Der CST enthält absteigende Bahnen vom Kortex zum Hirnstamm (21) und wird typischerweise mit motorischen Funktionen assoziiert (6). Eine mögliche Erklärung der Relevanz eines ursprünglich motorischen Fasertrakts beim Rechnen ist die Verbindung von Hand und Zahlenpräsentation beim Zählen bzw. Rechnen mit den Fingern (22). Die SCR liegt im Mittelteil der Corona radiata, die aufsteigende Fasern vom Thalamus zum Kortex sowie absteigende Fasern vom Cortex fronto-paritalis zu subkortikalen Kernen enthält (23). Die SCR wird mit höheren kognitiven Funktionen wie Lesen (24, 25) und Intelligenz assoziiert (26). Der SLF hat Verbindungsfasern zu allen vier Lappen, während der ILF vor allem den Lobus temporalis und occipitalis verbindet (21). Beide Fasertrakte sind bei Sprache und Lesen involviert (25). Der SLF spielt jedoch durch die Verbindung zu fronto-parietalen Arealen, die bei mathematischen Fertigkeiten wichtig sind, auch beim Rechnen eine Rolle (9), während die Bedeutung des ILF durch die visuelle Repräsentation von Zahlen eines mathematischen Problems erklärt werden kann (27).

Bisherige Studien zu strukturellen Unterschieden der weissen Substanz bei Kindern mit Dyskalkulie berichten über eine verminderte Integrität der weissen Substanz in temporo-parietalen Arealen, Gyrus temporalis inferior/ILF und SLF (6). Bei der Lateralisation sind die Studienergebnisse variabel, so fand Van Eimeren et al. (2008) eine Korrelation mit dem ILF in der linken Hemisphäre und Rykhlevskaia et al. (2009) in der rechten Hemisphäre (6, 10, 28). Auch beim SLF berichtet Rykhlevskaia et al. (2009) von verminderter Integrität der weissen Substanz in der rechten Hemisphäre, während Kucian et al. (2013) Unterschiede in beiden Hemisphären beschreiben (6, 29). Die unterschiedlichen Ergebnisse können zum Teil durch die Unterschiede in den untersuchten Gruppen und der verwendeten Methoden erklärt werden (6). Die Studien fanden jedoch alle eine Assoziation von inferior- oder temporo-parietaler weisser Substanz und Mathematikleistung und zeigten, dass Mathematikdefizite nicht nur auf einer atypischen Hirnfunktion beruhen, sondern auch auf einer atypischen Hirnstruktur und Konnektivität (6).

Durch die longitudinale Untersuchung der strukturellen Konnektivität und funktionellen Netzwerken kann das Verständnis der mathematischen Verarbeitung verbessert werden und untersucht werden, ob Veränderungen bestimmter Fasertrakte Mathematik-Defizite vorhersagen können (6).

3.2 DTI Bildgebung

Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl. diffusion tensor imaging, DTI) ist eine Variante der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DW-MRI), die mittels MRI nicht nur die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen misst, sondern auch deren Richtungsabhängigkeit (6).

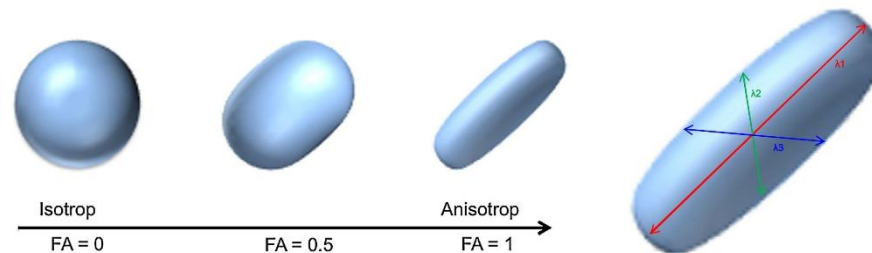
Durch diese nicht-invasive Bildgebung kann die Integrität der weissen Hirnsubstanz beurteilt und axonale Fasertrakte dargestellt werden (30). Diese verbinden proximale und distale Hirnregionen miteinander und können im konventionellen MRI häufig nicht dargestellt werden (6).

Gibt es keine Diffusionsgrenzen, z.B. im Liquor, ist die Diffusion isotrop, also in alle Richtungen gleich (6). Die weisse Substanz stellt hingegen eine Diffusionsgrenze dar. Die Orientierung der Axone und ihrer Myelinhüllen in parallelen Bündeln erleichtert die Diffusion der Wassermoleküle entlang der Fasertrakte. Die Diffusionsbewegung findet hier in einer bevorzugten Hauptrichtung statt, ist also anisotrop (31).

Begriffe

- Richtung:** Die Diffusion von Wasser entlang eines Axons kann in verschiedenen Richtungen gemessen werden (31). Je mehr Richtungen bestimmt werden, desto genauer die Abbildung (31).
- Tensor:** Ein Tensor beschreibt die Vektoren der Diffusionsrichtung in einem Voxel, also einer 3D-Einheit des Gehirns zu einem bestimmten Zeitpunkt (6, 32). Bei isotroper Diffusion kann der Tensor als Kugel beschrieben werden, die zu einer Ellipse wird, je anisotroper die Diffusion ist (6), siehe Abbildung 3. Die Länge der drei Ellipsoid-Achsen wird durch die sog. Eigenvalues beschrieben (λ_1 , λ_2 , λ_3), während die dazugehörigen Eigenvektoren ϵ_1 , ϵ_2 und ϵ_3 die Orientierung der Achsen im Raum wiedergeben (5). Aus diesen Werten können weitere Parameter wie die mittlere Diffusivität (MD), radiale Diffusivität (RD) oder fraktionale Anisotropie (FA) berechnet werden (6).

Abbildung 3: Darstellung von Tensoren bei unterschiedlichen FA-Werten.



FA: Fraktionale Anisotropie. Abbildung adaptiert von Matejko et al. (2015) (6).

- FA-Wert:** Der FA-Wert (engl. fractional anisotropy) quantifiziert die gerichtete Diffusion (31) und ist der am häufigsten verwendete Diffusionsparameter (6). Ist die Diffusion isotrop, hat FA einen Wert von 0, ist die Diffusion komplett anisotrop, einen Wert von 1 (6). Der Wert wird unter anderem von der Myelinisierung und der Axonstruktur beeinflusst (33). Ein verminderter FA-Wert spricht für eine weniger gute Kohärenz der weissen Substanz (34). Der FA-Wert verändert sich während der Entwicklung; in den meisten Fasertrakten der weissen Substanz nimmt der Wert mit dem Alter zu (6, 35). Durch eine Farbkodierung der FA-Werte können Fasertrakte einfacher visualisiert werden. Bei der Schwarzweiss-Kodierung ist die Diffusion in dunkleren Regionen isotroper als in hellen. In einem

weiteren Schritt kann jeder Voxel nach seiner Hauptdiffusionsrichtung eingefärbt werden, wobei rot für eine Hauptdiffusion von links nach rechts steht, grün für posterior nach anterior und blau für inferior nach superior (36), siehe Abbildung 4.

Abbildung 4: Beispiele von farbkodierten FA-Bildern.

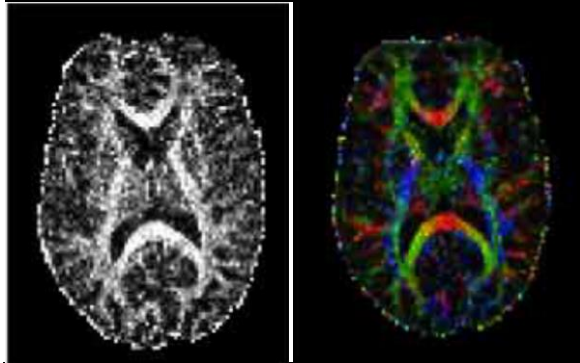


Abbildung von Soares et al. (2013) (36).

Artefakte

DTI-Daten sind aufgrund der geringen Bandbreite entlang der phasenkodierten Richtung sehr empfindlich gegenüber Off-Resonanzfeldern (37), also Resonanzfelder, die die Abweichung des Magnetfelds vom Hauptmagnetfeld beschreiben. Es gibt zwei Ursachen für ein Off-Resonanzfeld:

1. Das Objekt selbst (Kopf), das das Hauptmagnetfeld stört.
Dies wird als Suszeptibilitäts-induziertes Off-Resonanzfeld bezeichnet (38). Es bleibt während eines Diffusions-Scans annähernd konstant (37).
2. Die starken und schnell wechselnden Diffusionskodierungsgradienten induzieren Wirbelströme (engl. eddy currents) in den leitenden Strukturen des MR-Scanners, welche nachfolgend das Magnetfeld stören (39). Die Wirbelstrom-induzierten Off-Resonanzfelder unterscheiden sich bei jeder diffusionskodierten Richtung (37).

Ein weiteres Artefakt ist durch die Bewegung der Versuchsperson bedingt (Kopfbewegung, Pulsation, lange Aufnahmezeiten). Wenn die Bewegung des Objekts zeitlich mit dem diffusionscodierenden Teil der Sequenz zusammenfällt, kommt es zu einem partiellen oder vollständigen Signalausfall (40).

4. Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Diese Studie arbeitet mit Daten, die von McCaskey et al. vom Zentrum für MR-Forschung des Kinderspitals Zürich im Rahmen der Langzeitstudie «Longitudinal Brain Development of Numerical Skills in Typically Developing Children and Children with Developmental Dyscalculia» (41) im Zeitraum 2008-2012 erhoben wurden (siehe Tabelle 1).

Die beim Zeitpunkt T1 erhobenen DTI-Daten von 28 Kindern im Alter von 8 bis 11 Jahren wurden mit verschiedenen Verhaltensdaten zum Zeitpunkt T2, 4.2 (SD = 0.46) Jahre später, in Verbindung gebracht. Es wurde untersucht, ob DTI-Daten die spätere Rechenleistung bzw. Dyskalkulie vorhersagen können.

Tabelle 1: Übersicht der Daten, die von McCaskey et. al (2018) erhoben wurden (41). Grün hinterlegte Daten wurden bei dieser Arbeit zur Untersuchung der Prädiktion von Dyskalkulie verwendet.

Zeitpunkt T1		Zeitpunkt T2
Verhaltensdaten:		Verhaltensdaten:
Händigkeit		
Intelligenzquotient (WISC-III)		Intelligenzquotient (WISC-IV)
Mathematische Fertigkeiten: Zareki-R		Mathematische Fertigkeiten: Basis-Math 4-8, Mengenvergleich
Grundrechenarten: Addition und Subtraktion 1-100	4.2 Jahre	Grundrechenarten: Addition und Subtraktion 1-1000
Arbeitsgedächtnis (BST)		Arbeitsgedächtnis (BST)
Zahlenstrahl-Test (1-100)		Zahlenstrahl-Test (1-100 und 1-1000)
		Lesen (SLRT)
		Aufmerksamkeit (TAP)
Bildgebung:		Bildgebung:
fMRI-Aufgabe		fMRI-Aufgabe
DTI-Daten		DTI-Daten

WISC, Wechsler Intelligenz Skala für Kinder, 3. bzw. 4. Auflage; Zareki-R, Neuropsychologische Testbatterie für Zahlenverarbeitung und Rechnen bei Kindern, revidierte Version; TAP, Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; BST, Block-Suppression-Test; Basis-Math 4-8, Basisdiagnostik Mathematik für die Klassen 4-8; SLRT, Salzburger Lese- und Rechtschreibtest; fMRI, funktionelle Magnetresonanztomographie; DTI, Diffusions-Tensor-Bildgebung. Tabelle adaptiert von McCaskey et al. (2018) (41).

4.2 Versuchspersonen

Insgesamt wurden 35 Kinder im Alter von 8 bis 11 Jahren für diese Studie rekrutiert und in eine Dyskalkulie-Gruppe oder Kontrollgruppe eingeteilt. Für den Einschluss in die Dyskalkulie-Gruppe musste beim ersten Messzeitpunkt ein Resultat unter der 10. Perzentile im Gesamtergebnis oder in 3 Subtests eines standardisierten Mathematiktests erreicht werden (41). Die Kontrollkinder mussten sowohl beim ersten als auch beim zweiten Messzeitpunkt eine altersentsprechende Mathematikleistung erreichen, was als Resultat über der 10. Perzentile desselben Mathematiktests definiert wurde (41).

Einschlusskriterien für alle Kinder war ein $IQ > 85$ sowie keine Vorgeschichte von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen (41). Weiter mussten bei allen Kindern die DTI-Daten zu T1 und die entsprechenden Verhaltensdaten zu T2 vorhanden sein.

Entsprechend dieser Kriterien wurden 6 Kinder aufgrund der Resultate im Mathematiktest ausgeschlossen sowie 1 Kind aufgrund von Medikamenteneinnahme (41).

Insgesamt wurden somit die DTI- und Verhaltensdaten von 28 Kindern verwendet, wobei 11 Kinder der Dyskalkulie-Gruppe angehörten und 17 Kinder der Kontrollgruppe.

4.3 Ethik

Die Studie wurde im Rahmen des Projektes «Neuronale Plastizität durch Training und Entwicklung bei Kindern mit und ohne Dyskalkulie» (Antragsnummer KEK-ZH-Nr. 2010-0384) von der kantonale Ethikkommission Zürich bewilligt (41). Es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung von allen Versuchspersonen älter als 16 Jahre und allen Eltern eingeholt (40).

4.4 Verhaltensdaten

Die folgenden Verhaltensdaten wurden von McCaskey et al. (2018) im Rahmen der Studie «Longitudinal Brain Development of Numerical Skills in Typically Developing Children and Children with Developmental Dyscalculia» erhoben (41). Einige davon wurden in dieser Arbeit für die Stichprobencharakteristika verwendet, andere für die Regressionsanalyse. Nachfolgend werden Teile des Methodenteils wiedergegeben:

Händigkeit: Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh Handedness Inventory bestimmt (42).

- Intelligenz:** Die Intelligenz wurde zu beiden Messzeitpunkten mit dem Wechsler Intelligenz-Test für Kinder (WISC) gemessen (43, 44). Zu T1 wurden von WISC-III die Untertests «Gemeinsamkeiten finden», «Mosaik-Test», «Wortschatz» und «Bilder ordnen» durchgeführt, bei T2 von WISC-IV die Untertests «Gemeinsamkeiten finden», «Mosaik-Test» und «Matrizen-Test». Da nicht die komplette Testbatterie durchgeführt wurde, handelt es sich bei den angegebenen Werten um den geschätzten Intelligenzquotienten (IQ). Für den Einschluss in die Studie musste ein $IQ > 85$ erreicht werden.
- Rechenleistung:** Zum Zeitpunkt T1 wurden die numerischen Fähigkeiten mittels der redivierten Version der neuropsychologischen Testbatterie für Zahlenverarbeitung und Rechnen bei Kindern, Zareki-R, geprüft. Dieses Testverfahren wird zur Erfassung einer Dyskalkulie bei Grundschulkindern verwendet (45). Es wurde jeweils die Perzentile berechnet. Aufgrund von diesem Test wurden Kinder, deren Resultat in 3 Subtests oder im Gesamtergebnis unter der 10. Perzentile lag, der Gruppe Dyskalkulie zugeordnet.
- Zum Zeitpunkt T2 wurde die Testbatterie Basisdiagnostik Mathematik für die Klassen 4-8 (Basis-Math 4-8) durchgeführt (46). Diese Testbatterie ist der einzige deutschsprachige Test, der numerische Defizite bis zur achten Klasse erfasst, wobei ein Wert unter 67 von 83 Punkten dafür spricht, das grundlegende mathematische Konzepte nicht beherrscht werden. Für die Auswertung wurde die erreichte Gesamtpunktzahl als Rohwert verwendet.
- Zahlenstrahl:** Zu T1 wurde der Zahlenstrahltest zur räumlichen Repräsentation von Zahlen von Kucian et al. (2011) übernommen (47). Bei diesem Test mussten die Kinder die Position von 20 visuell und verbal präsentierten Zahlen auf einem Zahlenstrahl einzeichnen, der am linken Ende mit 0 und am rechten Ende mit 100 beschriftet war.
- Zu T2 wurde eine computerbasierte und altersangepasste Version des Zahlenstrahltests durchgeführt. Die Zahlen wurden visuell auf dem Bildschirm präsentiert und mussten per Mausklick auf einem

Zahlenstrahl markiert werden, der am linken Ende mit 0 und am rechten Ende mit 100 bzw. 1000 beschriftet war.

Die Genauigkeit wurde jeweils bestimmt, indem die Distanz von der eingezeichneten zur korrekten Position in Prozent berechnet wurde.

Grundrechenarten: Bei diesem Test wurden zu T1 20 Additionen und 20 Subtraktionen im Zahlenraum 1-100 sowohl verbal als auch visuell präsentiert (47). Die verbale Antwort des Kindes wurde vom Untersucher notiert.

Zu T2 wurden 20 Additionen und 20 Subtraktionen im Zahlenraum 0-1000 computerbasiert durchgeführt (47). Die Kinder mussten das Resultat der auf dem Bildschirm visuell präsentierten Rechnung am Computer eingeben. Die Aufgaben waren bezüglich Frequenz der Ziffern und Zehner- bzw. Hunderterübergänge ausgeglichen. Für die Auswertung wurde die Anzahl korrekt gelöster Rechnungen verwendet. Der fehlende Wert eines Probanden wurde mit dem Mittelwert ersetzt.

Arbeitsgedächtnis: Das Arbeitsgedächtnis wurde zu T1 und T2 mit dem Corsi-Block-Suppression-Test untersucht (48). Bei diesem Test wurde vom Untersucher eine Zahlenabfolge auf einem Brett mit neun nummerierten Würfeln präsentiert. Das Kind musste anschliessend jede zweite Zahl der Abfolge reproduzieren. Die Zahlenabfolgen waren 3-9 Würfel lang, als Testergebnis wurde die längste Abfolge eingetragen, die zweimal fehlerfrei wiedergegeben wurde.

Zur Kontrolle der Komorbiditäten Dyslexie und ADHS wurden zusätzlich folgende Tests durchgeführt:

Aufmerksamkeit: Zu T2 wurde die computerbasierten Untertests «Aufmerksamkeit» und «Go-NoGo» der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Version 2.1) durchgeführt (49, 50).

Im Untertest «Aufmerksamkeit» mussten die Probanden möglichst schnell reagieren, sobald der Stimulus «X» auf dem Bildschirm erschien (intrinsische Aufmerksamkeit). In der Hälfte der Durchgänge ging dem Stimulus ein akustisches Signal voraus (phasische Aufmerksamkeit). Für jede Versuchsperson wurde die Perzentile der mittleren Reaktionsgeschwindigkeit der 80 Durchläufe berechnet.

Im «Go-NoGo»-Untertest mussten die Versuchsperson ebenfalls möglichst schnell auf den Stimulus «X» reagieren, bei einem anderen Stimulus («+») musste die Reaktion jedoch unterdrückt werden. Es wurde die Perzentile der mittleren Reaktionsgeschwindigkeit der 40 Durchläufe berechnet.

Lesen: Zu T2 wurde die Leseleistung mit der 1-Min-Leseaufgabe des Salzburger Lese- und Rechtschreibtests (SLRT-II) geprüft (51). Bei diesem Test gab es zwei Blätter mit 156 Wörtern bzw. Pseudowörtern, wobei die Länge und der Schweregrad zunehmend war. Die Versuchsperson hatte eine Minute Zeit, um jeweils so viele Wörter wie möglich vorzulesen. Es wurde die Perzentile der Anzahl korrekt gelesener Wörter berechnet. Da es keine Testnormen für die 7. und 8. Klasse gab, wurden die Normen des Testmanuals (6. Klasse) und von Kronschnabel et al. 2013 (9. Klasse) interpoliert (52).

4.5 DTI Daten

4.5.1 Datenerhebung

Die DTI-Daten wurden mit einem 3T General Electric Signa Scanner (GE Medical Systems, USA) erhoben, wobei eine 8-Kanal-Kopfspule verwendet wurde.

Die Bilder wurden in 21 codierten Richtungen mit einer diffusions-gewichteten single-shot double spin Echosequenz aufgenommen. Für jede der 21 Richtungen wurde ein b-Value von 1000 s/mm² verwendet. Zusätzlich wurden fünf b₀-Messungen mit einem b-Value von 0 s/mm² zwischen die diffusionscodierten Scans eingefügt.

Es wurden 39 aufeinanderfolgende 3.2mm dicke axiale Schnittbilder parallel zur anterior-posterioren Kommissur aufgenommen. Die gemessene und rekonstruierte Auflösung betrug 0.94 x 0.94 x 3.2 mm. Weitere Parameter waren: Repetitionszeit TR = 10.725s, Echozeit TE = 87.3ms, Matrixgrösse = 128 x 128 Pixels (resampled 256 x 256 Pixels), Anregungswinkel = 90°, Sichtfeld FOV = 240 x 240 mm². Die Scanzeit betrug 4min 50s (29).

4.5.2 Qualitätskontrolle und Vorverarbeitung

Um die Qualität der DTI-Daten prüfen und objektivieren zu können, wurde zuerst eine Software für die Qualitätskontrolle gesucht.

Aufgrund der Übersichtsarbeit von Liu et al. (2015) wurde zuerst mit der Software *DTIPrep* gearbeitet (53, 54, 55). Diese open-source Software wurde von der Universität North Carolina, Chapel Hill und der Universität Iowa und Utah speziell für die Qualitätskontrolle von DTI-Daten entwickelt (55). Der voll automatisierte Algorithmus enthielt Formatkonvertierung, Überprüfung der Bildinformation, Korrektur von Wirbelstrom- und Bewegungs-Artefakten und Outlier-Kontrolle (55). Die Resultate der Qualitätskontrolle (z.B. Outlier-Parameter, welche Gradienten ausgeschlossen wurden etc.) wurden in einem Textdokument ausgegeben (55).

In Folge von unklaren Abläufen und fehlerhaften Resultaten wurde im Verlauf auf *DTIStudio* gewechselt (55, 56). Dieses Programm identifizierte Ausreisser durch die Subtraktion der gemessenen Werte von einem theoretisch berechneten Bild (57). Alle Bilder, die mehr als 3% von diesem theoretischen Bild abwichen, wurden vom Programm markiert und bei der anschliessenden Tensor-Berechnung nicht verwendet (57). Mit *DTIStudio* konnte jedoch keine Datenvorverarbeitung durchgeführt werden,

und fehlerhafte Bilder bzw. Richtungen wurden ausgeschlossen statt korrigiert, was zu unterschiedlich vielen Richtungen pro Versuchsperson geführt hätte.

Deshalb wurde für die Qualitätskontrolle und Datenvorverarbeitung schlussendlich die *FMRIB Software Library* (FSL, Oxford, UK, Version 6.0) verwendet (58). Mit diesem Programm wurde eine Eddy-Korrektur, Outlier-Replacement und DTIFit durchgeführt:

Schritte der Eddy-Korrektur und Outlier-Replacement (59):

- Vor der eigentlichen Eddy-Korrektur unterscheidet das Programm mittels einer Maske Hirngewebe von nicht-Hirngewebe (brain extraction, bet: fractional intensity threshold, default 0.5).
- Eddy-Korrektur: Erkennung und Korrektur von wirbelstrominduzierten Verzerrungen (unter der Annahme, dass die Diffusionssignale von zwei Richtungen mit einer kleinen Winkeldifferenz ähnlich sind) (60, 61).
- Outlier-Replacement: Das Korrekturprogramm identifiziert Slices mit Signalausfall und ersetzt sie mittels non-parametrischer Prädiktion, die von einem Gaussprozess ausgeht (62, 63).
- Slice-to-volume Korrektur: Bei Bewegungen während einer Volumenaufnahme kommt es zu fehlerhaften Slices, die nicht mehr zu einem korrekten Volumen zusammengesetzt werden können. Das Signal ist hier also vorhanden, muss jedoch an die richtige Stelle zurückverschoben werden (40, 63).

DTIFit passt schliesslich für jeden Voxel ein Diffusionstensor-Model an. In diesem finalen FA-Bild (engl. FA-Map) wird der FA-Wert jedes Voxels in einer schwarz-weiss Farbkodierung abgebildet, wobei dunklere Regionen isotroper sind als helle.

Vorbereitung Region of Interest (ROI) Analyse

Basierend auf Literaturrecherchen wurden verschiedene Hirnregionen ausgewählt, bei denen ein Zusammenhang mit der späteren Rechenleistung vermutet wird (3, 6). Für diese Hirnregionen wurde mit FSL und den integrierten DTI-basierten Atlanten der Johns-Hopkins-Universität (JHU) und dem International Consortium of Brain Mapping, ICBM-DTI-81-Atlas, 22 ROIs erstellt (64, 65, 66).

Die ROIs für die folgenden Regionen wurden mit dem ICBM-DTI-81 white-matter labels atlas bestimmt:

- Corona radiata anterior links (ACR links)
- Corona radiata anterior rechts (ACR rechts)
- Corona radiata superior links (SCR links)
- Corona radiata superior rechts (SCR rechts)
- Corona radiata posterior links (PCR links)
- Corona radiata posterior rechts (PCR rechts)
- Splenium des Corpus callosum (SPL CC)

Die weiteren ROIs stammen aus dem JHU white-matter tractography atlas:

- Fasciculus longitudinalis superior links (SLF links)
- Fasciculus longitudinalis superior rechts (SLF rechts)
- Pars temporalis des Fasciculus longitudinalis superior links (SLF_TP links)
- Pars temporalis des Fasciculus longitudinalis superior rechts (SLF_TP rechts)
- Fasciculus longitudinalis inferior links (ILF links)
- Fasciculus longitudinalis inferior rechts (ILF rechts)
- Tractus corticospinalis links (CST links)
- Tractus corticospinalis rechts (CST rechts)
- Forceps major (FM)
- Fasciculus fronto-occipitalis inferior links (IFF links)
- Fasciculus fronto-occipitalis inferior rechts (IFF rechts)
- Radiatio thalami anterior links (ATR links)
- Radiatio thalami anterior rechts (ATR rechts)
- Cingulum (Hippocampus) links (CH links)
- Cingulum (Hippocampus) rechts (CH rechts)

Die FA-Maps für jeden Proband wurden in den Montreal Neurological Institute (MNI) Raum normalisiert. Mit FSL konnte nun ein mittlerer FA-Wert für die ROIs berechnet und für die statistische Auswertung extrahiert werden.

Vorbereitung Ganzhirn (engl. Whole brain) Analyse

Für die voxelbasierte Whole brain Analyse wurden ebenfalls die im MNI Raum normalisierten FA-Maps verwendet.

4.6 Statistik

ROI Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software *SPSS* (Version 24).

Mit einer multiplen Regressionsanalyse wurde untersucht, ob sich der mittlere FA-Wert der verschiedenen ROIs als Prädiktor der folgenden Leistungen zu T2 eignen: Basis-Math-Test, Zahlenstrahltest 1-1000 und Subtraktion 1-1000.

Da die Ausbildung der Faserverbindungen und somit der FA-Wert von Alter und Geschlecht beeinflusst wird (67), wurde für diese zwei Faktoren korrigiert. Des Weiteren wurde die Zeitspanne zwischen den zwei Messpunkten T1 und T2 als Kovariate verwendet, da diese von 42 bis zu 59 Monaten variierte.

Die Eingabe der unabhängigen Variablen war blockweise (Einschluss: ENTER), wobei der erste Block aus den Kovariaten Geschlecht, Alter zu T1 und Differenz zwischen den Messzeitpunkten bestand (Modell 1), und beim zweiten Block zusätzlich die FA-Werte der jeweiligen ROI als Variable hinzugenommen wurde (Modell 2), siehe Abbildung 5.

Abbildung 5: Modelle der multiplen Regressionsanalyse

Modell 1	Modell 2	
Kovariaten: <ul style="list-style-type: none">- Geschlecht- Alter beim Messzeitpunkt T1- Differenz Messzeitpunkt T1 und T2	Kovariaten	FA-Wert

FA: Fraktionale Anisotropie

Whole brain Analyse

Für die Whole brain Analyse wurde mit der Software *Statistical Parametric Mapping* (SPM, The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, Version SPM12) gearbeitet. Es wurde eine second-level Regressionsanalyse des Gesamthirns zu T1 und den Verhaltensdaten Basis-Math, Zahlenstrahl 1-1000 und Subtraktion 1-1000 zu T2 durchgeführt, wobei für Geschlecht, Alter zu T1 und Differenz der Messzeitpunkte korrigiert wurde.

5. Resultate

Aufgrund der DTI-Qualitätskontrolle wurden 7 Probanden ausgeschlossen, da die Abweichung bei der Eddy-Korrektur grösser als 3 Standardabweichungen war. Durch zu viele Outlier war bei diesen Probanden keine Slice-to-volume Rekonstruktion mehr möglich. Die statistische Auswertung erfolgte folglich mit den Verhaltens- und DTI-Daten von 21 Kindern.

5.1 Verhaltensdaten

Alle 21 Probanden erreichten beim Zeitpunkt T1 einen IQ-Wert im Normalbereich (92.5-125.0, $M = 105.9$, $SD = 8.7$). Aufgrund der Resultate im Zareki-R zu T1 wurden 7 Kinder der Gruppe Dyskalkulie zugeteilt. Weitere Stichprobencharakteristika sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Testung zum Zeitpunkt T2 erfolgte bei diesen 21 Kindern durchschnittlich 4.1 ($SD = 0.5$) Jahre nach dem ersten Messzeitpunkt T1.

Tabelle 2: Stichprobencharakteristika und Ergebnisse der Untersuchungen zu Intelligenzquotient, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Lesen und mathematischen Fertigkeiten.

	n	Mittelwert (Standardabweichung)	Spannweite
Untersuchungen T1			
Alter	21	9.4 (1.0)	7.9 - 11.6
Geschlecht m/f	21	9/12	
Händigkeit links/ambidexter/rechts	21	1/6/14	
Geschätzter IQ (WISC III)	21	105.9 (8.7)	92.5 - 125.0
Rechenleistung (Zareki-R)	21	41.6 (34.4)	2 - 93
Untersuchungen T2			
Aufmerksamkeit (TAP)			
Alertness	21	48.3 (10.3)	19.5 - 65.0
GoNogo	20	65.6 (28.0)	7 - 96
Arbeitsgedächtnis: Corsi-BST	21	6.2 (1.9)	3 - 9
Lesen (SLTR, Wörter und Pseudowörter)	21	21.2 (17.3)	1.5 - 70.5
Rechenleistung (Basis-Math)	21	60.1 (16.9)	29 - 83
Zahlenstrahl 1-1000 [Abweichung Prozent]	21	6.3 (5.0)	1.1 - 20.0
Subtraktion [Rohwert]	21	14.1 (4.0)	5 - 20

WISC, Wechsler Intelligenzskala für Kinder, 3. Auflage [IQ-Wert]; Zareki-R, Neuropsychologische Testbatterie für Zahlenverarbeitung und Rechnen bei Kindern, revidierte Version [PR]; TAP, Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung [PR]; Corsi-BST, Corsi-Block-Suppression-Test [Rohwert]; SLRT, Salzburger Lese- und Rechtschreibtest [PR]; Basis-Math, Basisdiagnostik Mathematik für die Klassen 4-8 [Gesamtpunktzahl].

5.2 DTI Daten

Es wurden die zu T1 erhobenen DTI-Daten von 21 Kindern im Alter von 7-11 Jahren ($M = 9.4$, $SD = 1.0$) ausgewertet.

5.2.1 Region of Interest Analyse

Das multiple Regressionsmodell war bei allen 22 untersuchten ROIs signifikant zur Vorhersage der Leistung im Basis-Math (alle $p < .05$), siehe Tabelle 3 und 4.

Modell 1, bestehend aus den Kontrollvariablen Geschlecht, Alter zu T1 und Differenz zwischen den Messzeitpunkten, erklärte 47% der Varianz der abhängigen Variable Basis-Math-Test, was nach Cohen (1992) einem mittleren Effekt entspricht (68). Die zusätzliche Variabel FA-Wert (Modell 2) erklärte je nach ROI keine bis zusätzlich maximal 10.5% der Varianz (Spannbreite $\Delta R^2 = .000$ (CST_R/L, FM, IFF_L) bis $\Delta R^2 = .105$ (ILF_L), siehe Tabelle 3 und 4). Dies entspricht nach Cohen keinem zusätzlichen Effekt (68).

Im Modell 2 hatte bei allen ROI jeweils der Koeffizient «Differenz zwischen den Messzeitpunkten» (diff_T1_T2) einen signifikanten Einfluss auf die spätere Leistung im Basis-Math-Test. War der zweite Messzeitpunkt einen Monat später, stieg die Gesamtpunktzahl im Basis-Math je nach ROI um 1.44 ($SD = 0.55$, SCR_L) bis maximal 1.86 ($SD = 0.47$ (ILF_L) bzw. 0.52 (CH_L)) Punkte, siehe Tabelle 3 und 4.

Für die Zahlenstrahl-Resultate und die Subtraktions-Aufgabe waren Modell 1 und 2 nicht signifikant (alle $p > .05$). Es hatten also weder die Kontrollvariablen Geschlecht, Alter zu T1 und Differenz zwischen den Messzeitpunkten noch die FA-Werte der verschiedenen ROI einen signifikanten Einfluss auf die spätere Leistung im Zahlenstrahl-Test oder Subtraktion.

Tabelle 3: Multiple Regressionsanalyse zur Vorhersage der abhängige Variable Basis-Math, ROI aus ICBM-DTI-81 white-matter labels atlas (66).

	Konstante	Geschlecht	Alter T1	diff_T1_T2	FA-Wert
MODELL 1					
Übersicht	F(3,17) = 4.981, R ² = .468, p = .012				
B (SE B)	-0.537 (38.32)	10.69 (6.02)	-3.13 (3.06)	1.74 (0.50)	-
β	-	.32	-.18	.62**	-
MODELL 2					
ACR_links					
Übersicht	F(4,16) = 3.729, R ² = .482, ΔR ² = .082, p = .025				
B (SE B)	-32.77 (61.72)	8.40 (7.00)	-3.03 (3.11)	1.71 (0.51)	82.09 (121.92)
β	-	.25	-.18	.61**	.14
ACR_rechts					
Übersicht	F(4,16) = 4.888, R ² = .550, ΔR ² = .015, p = .009				
B (SE B)	-69.78 (54.42)	7.80 (5.96)	-2.71 (2.91)	1.54 (0.49)	184.84 (108.16)
β	-	.23	-.93	.55**	.31
SCR_links					
Übersicht	F (4,16) = 4.298, R ² = .518, ΔR ² = .050, p = .015				
B (SE B)	34.13 (46.21)	10.25 (5.92)	-3.07 (3.00)	1.90 (0.51)	-103.49 (80.23)
β	-	.31	-.18	.68**	-.23
SCR_rechts					
Übersicht	F(4,16) = 4.150, R ² = .509, ΔR ² = .041, p = .017				
B (SE B)	44.55 (54.28)	9.26 (6.08)	-2.53 (3.07)	1.77 (0.50)	-121.97 (105.03)
β	-	.28	-.15	.63**	-.21
PCR_links					
Übersicht	F(4,16) = 4.229, R ² = .514, ΔR ² = .046, p = .016				
B (SE B)	61.02 (62.62)	9.10 (6.07)	-3.06 (3.01)	1.74 (0.50)	-155.13 (125.91)
β	-	.27	-.18	.62**	-.22
PCR_rechts					
Übersicht	F(4,16) = 3.542, R ² = .470, ΔR ² = .002, p = .030				
B (SE B)	10.99 (62.63)	10.38 (6.33)	-2.97 (3.22)	1.76 (0.52)	-32.79 (138.43)
β	-	.31	-.17	.62**	-.05
SPL_CC					
Übersicht	F(4,16) = 4.084, R ² = .505, ΔR ² = .037, p = .018				
B (SE B)	-31.50 (47.36)	10.74 (5.98)	-4.79 (3.39)	1.71 (0.50)	97.17 (88.36)
β	-	.32	-.28	.61**	.22

*p < .05, **p < .01.

Modell 1: Prädiktoren: Geschlecht, Alter T1, Differenz der Messzeitpunkte T1 und T2.

Modell 2: Prädiktoren: Geschlecht, Alter T1, Differenz der Messzeitpunkte T1 und T2, FA-Wert des ROI. B: unstandardisierte Koeffizienten; SE: Standard error; β: standardisierte Koeffizienten; diffT1_T2: Differenz der Messzeitpunkte T1 und T2; FA: Fraktionale Anisotropie, ACR: Corona radiata anterior; SCR: Corona radiata superior; PCR: Corona radiata posterior; SPL_CC: Splenium des Corpus callosum.

Tabelle 4: Multiple Regressionsanalyse zur Vorhersage der abhängige Variable Basis-Math, ROI aus JHU white-matter tractography atlas (65).

	Konstante	Geschlecht	Alter T1	diff T1_T2	FA-Wert
MODELL 1					
Übersicht	F(3,17) = 4.981, R ² = .468, p = .012				
B (SE B)	-0.537 (38.32)	10.69 (6.02)	-3.13 (3.06)	1.74 (0.50)	-
β	-	.32	-.18	.62**	-
MODELL 2					
SLF_links					
Übersicht	F(4,16) = 4.262, R ² = .516, ΔR ² = .048, p = .015				
B (SE B)	-52.06 (55.59)	10.49 (5.92)	-3.02 (3.01)	1.44 (0.55)	250.59 (198.84)
β	-	.31	-.18	.51*	.24
SLF_rechts					
Übersicht	F(4,16) = 3.611, R ² = .516, ΔR ² = .007, p = .028				
B (SE B)	-24.80 (66.81)	10.04 (6.33)	-2.96 (3.15)	1.63 (0.57)	101.24 (225.58)
β	-	.30	-.17	.58*	.09
SLF_TP_links					
Übersicht	F(4,16) = 4.734, R ² = .542, ΔR ² = .074, p = .010				
B (SE B)	-52.13 (48.68)	11.44 (5.78)	-2.76 (2.93)	1.46 (0.51)	208.18 (129.31)
β	-	.34	-.16	.52*	.29
SLF_TP_rechts					
Übersicht	F(4,16) = 3.653, R ² = .477, ΔR ² = .009, p = .027				
B (SE B)	-24.98 (59.91)	10.98 (6.17)	-3.22 (3.13)	1.61 (0.57)	101.71 (188.71)
β	-	.33	-.19	.57*	.11
ILF_links					
Übersicht	F(4,16) = 5.370, R ² = .573, ΔR ² = .105, p = .006				
B (SE B)	-75.38 (51.68)	10.89 (5.56)	-3.47 (2.83)	1.86 (0.47)	268.06 (134.93)
β	-	.33	-.20	.66**	.33
ILF_rechts					
Übersicht	F(4,16) = 3.555, R ² = .471, ΔR ² = .003, p = .029				
B (SE B)	13.09 (61.82)	10.61 (6.20)	-3.12 (3.14)	1.69 (0.54)	-40.40 (141.23)
β	-	.32	-.18	.60**	-.05
CST_links					
Übersicht	F(4,16) = 3.519, R ² = .468, ΔR ² = .000, p = .030				
B (SE B)	3.97 (71.45)	10.72 (6.22)	-3.11 (3.17)	1.73 (0.53)	-10.83 (143.16)
β	-	.32	-.18	.62**	-.01
CST_rechts					
Übersicht	F(4,16) = 3.519, R ² = .468, ΔR ² = .000, p = .030				
B (SE B)	3.55 (66.64)	10.72 (6.22)	-3.06 (3.29)	1.73 (0.53)	-10.91 (143.29)
β	-	.32	-.18	.62**	-.02

Tabelle 4: Multiple Regressionsanalyse zur Vorhersage der abhängigen Variable Basis-Math, ROI aus JHU white-matter tractography atlas (65). (Fortsetzung)

	Konstante	Geschlecht	Alter T1	diff T1_T2	FA-Wert
FM					
Übersicht	F(4,16) = 3.520, R ² = .468, ΔR ² = .000, p = .030				
B (SE B)	-3.18 (48.57)	10.52 (6.44)	-3.24 (3.36)	1.74 (0.52)	10.95 (117.11)
β	-	.32	-.19	.62**	.02
IFF_links					
Übersicht	F(4,16) = 3.978, R ² = .499, ΔR ² = .000, p = .020				
B (SE B)	-49.69 (62.66)	9.58 (6.12)	-3.68 (3.11)	1.81 (0.51)	155.07 (156.37)
β	-	.29	-.22	.64**	.18
IFF_rechts					
Übersicht	F(4,16) = 3.544, R ² = .470, ΔR ² = .002, p = .030				
B (SE B)	-12.69 (63.66)	10.37 (6.33)	-3.24 (3.18)	1.75 (0.52)	37.65 (154.94)
β	-	.31	-.19	.62**	.05
ATR_links					
Übersicht	F(4,16) = 3.547, R ² = .470, ΔR ² = .002, p = .030				
B (SE B)	-20.85 (88.38)	10.25 (6.42)	-3.16 (3.15)	1.75 (0.52)	57.80 (225.14)
β	-	.31	-.19	.62**	.05
ATR_rechts					
Übersicht	F(4,16) = 4.110, R ² = .507, ΔR ² = .039, p = .018				
B (SE B)	-63.31 (67.53)	9.18 (6.12)	-4.23 (3.19)	1.76 (0.50)	207.34 (184.35)
β	-	.28	-.25	.62**	.21
CH_links					
Übersicht	F(4,16) = 3.970, R ² = .498, ΔR ² = .030, p = .020				
B (SE B)	-26.96 (46.83)	9.67 (6.11)	-3.34 (3.07)	1.86 (0.52)	100.59 (102.29)
β	-	.29	-.20	.66**	.18
CH_rechts					
Übersicht	F(4,16) = 3.875, R ² = .492, ΔR ² = .024, p = .022				
B (SE B)	16.12 (43.04)	12.21 (6.31)	-2.51 (3.16)	1.65 (0.52)	-74.15 (84.80)
β	-	.37	-.15	.59**	-.17

*p < .05, **p < .01.

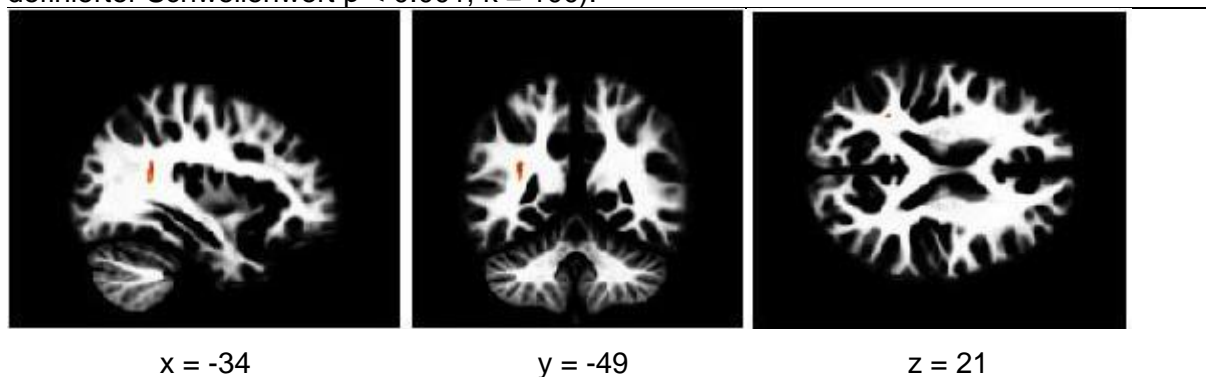
Modell 1: Prädiktoren: Geschlecht, Alter T1, Differenz der Messzeitpunkte T1 und T2

Modell 2: Prädiktoren: Geschlecht, Alter T1, Differenz der Messzeitpunkte T1 und T2, FA-Wert des ROI. B: unstandardisierte Koeffizienten; SE: Standard error; β: standardisierte Koeffizienten; diffT1_T2: Differenz der Messzeitpunkte T1 und T2; FA: Fraktionale Anisotropie; SLF: Fasciculus longitudinalis superior; SLF_TP: Temporaler Anteil des Fasciculus longitudinalis superior; ILF: Fasciculus longitudinalis inferior; CST: Tractus corticospinalis; FM: Forceps major; IFF: Fasciculus fronto-occipitalis inferior; ATR: Radiatio thalami anterior; CH: Cingulum hippocampus.

5.2.2 Whole brain Analyse

Bei der second-level Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen FA-Werten und Resultaten im Basis-Math in einem Cluster im Pars temporalis des Fasciculus longitudinalis superior links (cluster-basierter family-wise fehlerkorrigierter Schwellenwert (FWE_corr) $p < 0.01$, bei einem cluster-definierten Schwellenwert von $p < 0.001$). Je grösser der FA-Wert in dieser Region war, desto besser war die spätere Leistung im Basis-Math-Test. Das Cluster mit den MNI-Koordinaten $x = -34$, $y = -49$, $z = 21$ (siehe Abbildung 6) hatte eine Grösse von 109 Voxeln ($Z = 5.01$).

Abbildung 6: Cluster im Pars temporalis des Fasciculus longitudinalis superior links (cluster-definierter Schwellenwert $p < 0.001$, $k \geq 100$).



Beim Zahlenstrahltest und der Subtraktionsaufgabe gab es keine Cluster, die einen signifikanten Zusammenhang von FA-Werten und den Testergebnissen zeigten (alle $p > .05$)

6. Diskussion

6.1 Wichtigste Resultate und Interpretation

Diese Langzeitstudie verglich DTI-Daten und Resultate in verschiedenen mathematischen Tests, um zu untersuchen, ob sich DTI als Prädiktor der späteren mathematischen Leistung eignet.

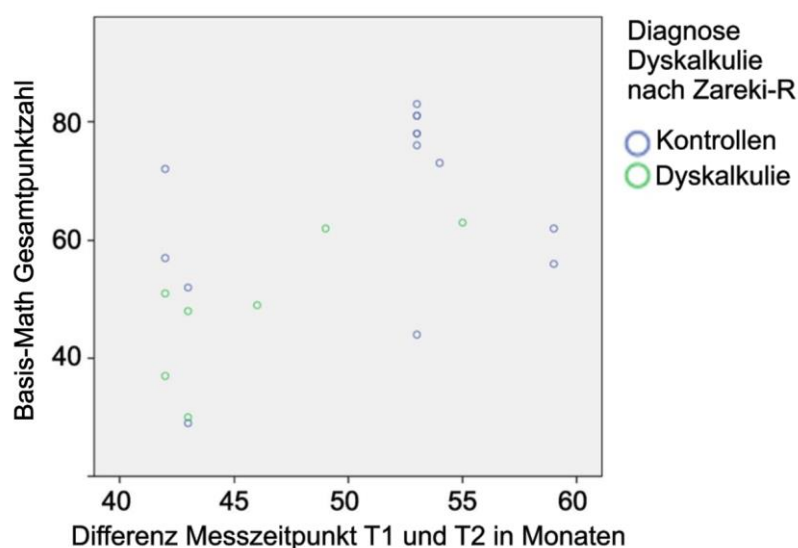
Die statistische Untersuchung zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Integrität aller untersuchten Hirnregionen in der DTI-Bildgebung zum Zeitpunkt T1 und basisnumerischen Fertigkeiten zum Zeitpunkt T2, 4.1 Jahre später. Als Prädiktor war jeweils die Kontrollvariabel «Differenz der Messzeitpunkte T1 und T2» signifikant.

In der Whole brain Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Integrität der weissen Substanz im Fasciculus longitudinalis superior links und den Resultaten im Basis-Math-Test 4.1 Jahre später.

ROI Analyse

Die Erklärung, warum jeweils nur die Differenz zwischen den Messzeitpunkten ein signifikanter Prädiktor der Basis-Math-Ergebnisse war, wurde durch eine erweiterte Analyse in einem Bias der Rohdaten gefunden: Bei Kindern der Kontrollgruppe war der zweite Messzeitpunkt, bei dem die mathematischen Fertigkeiten getestet wurden, durchschnittlich weiter vom ersten Messzeitpunkt T1 entfernt als bei Kindern, die aufgrund ihrer Resultate im Zareki-R zu T1 in die Dyskalkulie-Gruppe eingeteilt wurden (Zeitdifferenz Kontrollgruppe $M = 45.7$ Monate ($SD = 4.5$), Dyskalkulie-Gruppe $M = 50.9$ Monate ($SD = 5.7$)), siehe Abbildung 7. Das heisst dass Kinder, die zum Zeitpunkt T1 bessere Resultate erzielten, im Schnitt einige Monate später ein zweites Mal getestet wurden als Dyskalkuliekinder. Diese zeitliche Verschiebung wirkte sich auf die Resultate im Basis-Math-Test aus. Um dieses Bias zu umgehen, wären weitere statistische Auswertungen nötig, bei denen zusätzlich für die zugehörige Gruppe kontrolliert wird.

Abbildung 7: Übersicht Differenz der Messzeitpunkten nach Gruppenzugehörigkeit.



Zareki-R, Neuropsychologische Testbatterie für Zahlenverarbeitung und Rechnen bei Kindern, revidierte Version; Basis-Math, Basisdiagnostik Mathematik für die Klassen 4-8.

Bei der weiteren Analyse ohne die Kovariate «Differenz zwischen den Messzeitpunkten» war das multiple Regressionsmodell bei keinem der untersuchten ROI signifikant. Es zeigten sich lediglich Trends beim Fasciculus longitudinalis superior links (SLF_links) ($p = 0.095$) und dem Pars temporalis des Fasciculus longitudinalis superior

links (SLF_TP_links) ($p = 0.092$). In diesen beiden Regionen wurde das Modell am besten durch den FA-Wert erklärt.

Diese Resultate weisen in dieselbe Richtung wie die Erkenntnisse von Kucian et al. (2014), die Unterschiede in den FA-Werten im SLF bei Kindern mit und ohne Dyskalkulie beschreiben (29), sowie die Studie von Jolles et al. (2014), die den Fokus speziell auf den SLF legten (69). Letztere untersuchten mittels DTI die strukturellen Veränderungen bei 7 bis 9-jährigen Kindern durch ein zweimonatiges Mathematiktraining im SLF und konnten zeigen, dass die Veränderung des FA-Wertes nur im Pars fronto-temporalis des linken SLF mit den individuellen Unterschieden der Leistungssteigerung korrelierte.

Die Erkenntnis, dass DTI-Daten, spezifischer der SLF, bei der Prädiktion der Resultate im Basis-Math eine Rolle spielen, nicht aber für die spätere Leistung im Zahlenstrahl-Test, ist überraschend. Im Gegensatz zu den Resultaten dieser Studie berichten Kucian et al. (2015) von einer positiven Korrelation der Integrität der weissen Substanz im posterioren SLF links und der Fähigkeit, die Lokalisation einer gesprochenen Zahl auf dem Zahlenstrahl zu bestimmen (29). Es ist darauf hinzuweisen, dass bei der erwähnten Studie eine etwas grössere Stichprobe ausgewertet wurde ($n = 30$).

Warum FA-Werte im SLF Hinweise auf die spätere Leistung im Basis-Math-Test geben, nicht jedoch für die Ergebnisse bei der Subtraktion im Zahlenraum 1-1000, bleibt unklar, da Subtraktionsaufgaben in diesem Zahlenraum auch im Basis-Math enthalten sind. Dass frontoparietale Konnektivität nicht bei allen arithmetischen Operationen gleich wichtig ist, zeigten Van Beek et al. in einer Studie jedoch schon 2014. Interessanterweise fanden sie im Fasciculus arcuatus, der als unterer Teil des SLF angesehen wird, eine Korrelation von FA-Werten und Additions- und Multiplikations-Fähigkeiten, nicht jedoch für Subtraktion (70). Es wird angenommen, dass dies an den verschiedenen zugrundeliegenden Strategien liegt. Während bei Addition und Multiplikation häufig Fakten aus dem Langzeitgedächtnis abgerufen werden, werden Subtraktions- und Divisions-Aufgaben eher mittels quantitativen prozeduralen Strategien gelöst (70).

Whole brain Analyse

Die Ergebnisse der Whole brain Analyse unterstreichen die Bedeutung des linken SLF für mathematische Fertigkeiten.

Der SLF ist eine der längsten Assoziationsbahnen der weissen Substanz und verbindet den Cortex frontalis mit Anteilen des Cortex parietalis und temporalis (29). Die Rolle des SLF bei der mathematischen Verarbeitung wird vor allem durch die fronto-parietalen Verbindungen erklärt, da viele fronto-parietale Regionen bei mathematischen Aufgaben wichtig sind (12). Der SLF kann die Kommunikation zwischen präfrontalen Regionen, die für allgemeinere Prozesse verantwortlich sind, und posterioren parietalen Regionen verbessern, die bei rechen-spezifischen Prozessen involviert sind (6). Eine bessere fronto-parietale Konnektivität erleichtert möglicherweise die effiziente Verarbeitung arithmetischer Probleme (4).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der SLF auch bei anderen kognitiven Funktionen wie räumliches Arbeitsgedächtnis, kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit und Lesen beteiligt ist (9, 29, 71, 72, 73). Auch für die allgemeine Intelligenz scheint eine ununterbrochene Informationsübertragung zwischen parietalen und frontalen Regionen erforderlich zu sein (74). Der FA-Wert ist ein quantitativer Wert für die Integrität der weissen Substanz und wird durch die Myelinisierung von Axonen, axonalen Membranen und Organisation der Fasern beeinflusst (29). Ein verminderter FA-Wert bei Kindern mit Dyskalkulie deutet auf eine entwicklungsbedingte Verzögerung oder Beeinträchtigung des SLF hin (29). Es ist plausibel, dass Veränderungen im SLF auch bei der Prädiktion von Dyskalkulie eine Rolle spielen.

6.2 Stärken und Limitationen der Studie

Diese Studie ist unseres Wissens nach die erste Langzeitstudie, die DTI-Daten als Prädiktor der mathematischen Leistung von Kindern untersucht.

Durch die intensive Auseinandersetzung mit verschiedenen Softwares zur Qualitätskontrolle und der Korrektur durch einen standardisierten Algorithmus wurde die Qualitätskontrolle optimiert und objektiviert.

DTI ist anfällig auf Bewegungsartefakte, was bei einer Studie mit Kindern eine wichtige Rolle spielt (75). Durch den Ausschluss der Daten von 7 Probanden bei der Qualitätskontrolle war die Stichprobengrösse mit 21 Probanden relativ klein, weshalb die

Aussagekraft bzw. Generalisierbarkeit der Ergebnisse gering ist und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Es zeichnete sich jedoch der Trend ab, dass der SLF auch bei der Prädiktion von Dyskalkulie eine Rolle spielt.

6.3 Konklusion

Die Frage, ob sich Dyskalkulie mittels DTI vorhersagen lässt, bleibt weiterhin offen und es braucht weitere grösser angelegte Studien, um die Resultate dieser Arbeit zu verifizieren. Es konnten jedoch erste Erkenntnisse in einer Langzeituntersuchung hinsichtlich der Prädiktion von Dyskalkulie gewonnen werden. Insbesondere der SLF sollte bei zukünftigen Studien sicherlich berücksichtigt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Kaufmann L, von Aster M. The Diagnosis and Management of Dyscalculia. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Nov;109(45):767-78.
2. Gerber PJ. The impact of learning disabilities on adulthood: a review of the evidenced-based literature for research and practice in adult education. *J Learn Disabil.* 2012 Jan-Feb;45(1):31-46.
3. Peters L, De Smedt B. Arithmetic in the developing brain: A review of brain imaging studies. *Dev Cogn Neurosci.* 2018 04;30:265-79.
4. Kaufmann L, Wood G, Rubinsten O, Henik A. Meta-Analyses of Developmental fMRI Studies Investigating Typical and Atypical Trajectories of Number Processing and Calculation. *Dev Neuropsychol* 2011;36(6):763-87.
5. Lerner A, Mogensen MA, Kim PE, Shiroishi MS, Hwang DH, Law M. Clinical applications of diffusion tensor imaging. *World Neurosurg.* 2014 Jul-Aug;82(1-2):96-109.
6. Matejko AA, Ansari D. Drawing connections between white matter and numerical and mathematical cognition: a literature review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Jan;48:35-52.
7. Cantlon JF, Li R. Neural activity during natural viewing of Sesame Street statistically predicts test scores in early childhood. *PLoS Biol.* 2013;11(1):e1001462.
8. Matejko AA, Price GR, Mazzocco MM, Ansari D. Individual differences in left parietal white matter predict math scores on the Preliminary Scholastic Aptitude Test. *Neuroimage.* 2013 Feb 1;66:604-10.
9. Tsang JM, Dougherty RF, Deutsch GK, Wandell BA, Ben-Shachar M. Frontoparietal white matter diffusion properties predict mental arithmetic skills in children. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Dec 29;106(52):22546-51.
10. van Eimeren L, Niogi SN, McCandliss BD, Holloway ID, Ansari D. White matter microstructures underlying mathematical abilities in children. *Neuroreport.* 2008 Jul 16;19(11):1117-21.
11. Nelson G, Powell SR. A Systematic Review of Longitudinal Studies of Mathematics Difficulty. *J Learn Disabil.* 2018 Nov/Dec;51(6):523-39.
12. Mazzocco MMM, Thompson RE. Kindergarten Predictors of Math Learning Disability. *Learn Disabil Res Pract.* 2005 Aug 1;20(3):142-55.
13. Vukovic R, Siegel L. Academic and Cognitive Characteristics of Persistent Mathematics Difficulty from First Through Fourth Grade. *Learning Disabilities Research & Practice.* 2010 02/07;25:25-38.
14. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for 2016. Available at <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/V> [Aufgerufen am 28.01.2019].
15. Haberstroh S, Schulte-Körne G. The Diagnosis and Treatment of Dyscalculia. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Feb;116(7):107-14.
16. von Aster MG, Shalev RS. Number development and developmental dyscalculia. *Dev Med Child Neurol.* 2007 Nov;49(11):868-73.

17. Shalev RS, Manor O, Kerem B, Ayali M, Badichi N, Friedlander Y, et al. Developmental dyscalculia is a familial learning disability. *J Learn Disabil*. 2001 Jan-Feb;34(1):59-65.
18. Hudson C, Price D, Gross J. The long term costs of numeracy difficulties. London, UK: Every Child a Chance Trust. 55 p.2009.
19. Parsons S, Bynner J. Does Numeracy Matter More. National Research and Development Centre for Adult Literacy and Numeracy. 2005 01/01.
20. Kucian K. Chapter 7 - Developmental Dyscalculia and the Brain, In *Mathematical Cognition and Learning*. Daniel B. Berch DCG, Kathleen Mann Koepke, Hsg.: Development of Mathematical Cognition, Academic Press; 2016.
21. Oishi K, Faria AV, Zijl PCMV, Mori S. MRI Atlas of Human White Matter - 2nd Edition. Elsevier. 2019.
22. Noel MP. Finger gnosis: a predictor of numerical abilities in children? *Child Neuropsychol*. 2005 Oct;11(5):413-30.
23. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*. 2008 Sep;44(8):1105-32.
24. Qiu D, Tan LH, Zhou K, Khong PL. Diffusion tensor imaging of normal white matter maturation from late childhood to young adulthood: voxel-wise evaluation of mean diffusivity, fractional anisotropy, radial and axial diffusivities, and correlation with reading development. *Neuroimage*. 2008 Jun;41(2):223-32.
25. Vandermosten M, Boets B, Wouters J, Ghesquiere P. A qualitative and quantitative review of diffusion tensor imaging studies in reading and dyslexia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Jul;36(6):1532-52.
26. Chiang MC, Barysheva M, Shattuck DW, Lee AD, Madsen SK, Avedissian C, et al. Genetics of brain fiber architecture and intellectual performance. *J Neurosci*. 2009 Feb 18;29(7):2212-24.
27. Shum J, Hermes D, Foster BL, Dastjerdi M, Rangarajan V, Winawer J, et al. A Brain Area for Visual Numerals. *J Neurosci*. 2013 Apr 17;33(16):6709-15.
28. Rykhlevskaia E, Uddin LQ, Kondos L, Menon V. Neuroanatomical correlates of developmental dyscalculia: combined evidence from morphometry and tractography. *Front Hum Neurosci*. 2009;3:51.
29. Kucian K, Ashkenazi SS, Hanggi J, Rotzer S, Jancke L, Martin E, et al. Developmental dyscalculia: a dysconnection syndrome? *Brain Struct Funct*. 2014 Sep;219(5):1721-33.
30. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*. 2006 Sep 7;51(5):527-39.
31. Ranzenberger LR, Snyder T. Diffusion Tensor Imaging. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Jan 2018.
32. Thaler HT, Ferber PW, Rottenberg DA. A statistical method for determining the proportions of gray matter, white matter, and CSF using computed tomography. *Neuroradiology*. 1978;16:133-5.

33. De Erausquin GA, Alba-Ferrara L. What does anisotropy measure? Insights from increased and decreased anisotropy in selective fiber tracts in schizophrenia. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2013 2013;7.
34. Sasiadek MJ, Szewczyk P, Bladowska J. Application of diffusion tensor imaging (DTI) in pathological changes of the spinal cord. *Med Sci Monit*. 2012 Jun;18(6):Ra73-9.
35. Bava S, Thayer R, Jacobus J, Ward M, Jernigan TL, Tapert SF. Longitudinal characterization of white matter maturation during adolescence. *Brain Res*. 2010 Apr 23;1327:38-46.
36. Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Front Neurosci*. 2013;7:31.
37. Bastiani M, Cottaar M, Fitzgibbon SP, Suri S, Alfaro-Almagro F, Sotiropoulos SN, et al. Automated quality control for within and between studies diffusion MRI data using a non-parametric framework for movement and distortion correction. *Neuroimage*. 2019 01;184:801-12.
38. Jezzard P, Balaban RS. Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magn Reson Med*. 1995 Jul;34(1):65-73.
39. Jezzard P, Barnett AS, Pierpaoli C. Characterization of and correction for eddy current artifacts in echo planar diffusion imaging. *Magn Reson Med*. 1998 May;39(5):801-12.
40. FSL Eddy Users Guide: Eddy with Outlier Replacement. Available at <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/eddy/UsersGuide>, zuletzt geändert 30.08.2017 [Aufgerufen am 14.02.2019].
41. McCaskey U, von Aster M, Maurer U, Martin E, O'Gorman Tuura R, Kucian K. Longitudinal Brain Development of Numerical Skills in Typically Developing Children and Children with Developmental Dyscalculia. *Front Hum Neurosci*. 2018;11:629.
42. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971 Mar;9(1):97-113.
43. Tewes U. RP, Schallberger U. HAWIK-III. Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Kinder - Dritte Auflage. Bern: Huber; 1999.
44. Petermann F. PU. HAWIK-IV. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder - Vierte Auflage. Bern: Huber; 2007.
45. von Aster M. WZM, Horn R. ZAREKI-R. Neuropsychologische Testbatterie für Zahlenverarbeitung und Rechnen bei Kindern. Revidierte Version. Frankfurt am Main: Harcourt; 2006.
46. Moser Opitz E., Reusser L. MMM, Anliker B., Wittich C., Freesemann O. BASIS-MATH 4-8. Basisdiagnostik Mathematik für die Klassen 4-8. Bern: Huber; 2010.
47. Kucian K, Grond U, Rotzer S, Henzi B, Schönmann C, Plangger F, et al. Mental number line training in children with developmental dyscalculia. *Neuroimage*. 2011 Aug;57(3):782-95.
48. Beblo T, Macek C, Brinkers I, Hartje W, Klaver P. A new approach in clinical neuropsychology to the assessment of spatial working memory: the block suppression test. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004 Feb;26(1):105-14.

49. Zimmermann P. FB. TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Version 2.1) Freiburg: Psytest; 1993.
50. McCaskey U, von Aster M, Maurer U, Martin E, O'Gorman Tuura R, Kucian K. Longitudinal Brain Development of Numerical Skills in Typically Developing Children and Children with Developmental Dyscalculia. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:629.
51. Moll K. Landerl K. SLRT-II. Lese- und Rechtschreibtest. Bern: Huber; 2010.
52. Kronschnabel J. Schmied R, Maurer U., Brandeis D. Visual print tuning deficits in dyslexic adolescents under minimized phonological demands. *Neuroimage* 74, 58–69.2013.
53. Liu Z, Wang Y, Gerig G, Gouttard S, Tao R, Fletcher T, et al. Quality Control of Diffusion Weighted Images. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 2010 Mar;7628.
54. Oguz I, Farzinfar M, Matsui J, Budin F, Liu Z, Gerig G, et al. DTIPrep: quality control of diffusion-weighted images. *Front Neuroinform.* 2014;8:4.
55. Liu B, Zhu T, Zhong J. Comparison of quality control software tools for diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging.* 2015 Apr;33(3):276-85.
56. Jiang H, van Zijl PC, Kim J, Pearlson GD, Mori S. DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Comput Methods Programs Biomed.* 2006 Feb;81(2):106-16.
57. Hangyi Jiang PD, Susumu Mori PD, Radiology Department JHU, SOM. How can we evaluate the quality of our DTI data? User's Guide, For version 3.30 3.0.2 New Features. DTI Studio User Manual: Processing Tools and Environment for Diffusion Tensor Imaging. Available at https://www.mristudio.org/wiki/user_manual/DTI_Studio_User_Manual, zuletzt geändert 26.03.2010 [Aufgerufen am 28.01.2019].
58. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage.* 2004;23 Suppl 1:S208-19.
59. Andersson JLR, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage.* 2016 Jan;125:1063-78.
60. Yamada H, Abe O, Shizukuishi T, Kikuta J, Shinozaki T, Dezawa K, et al. Efficacy of distortion correction on diffusion imaging: comparison of FSL eddy and eddy_correct using 30 and 60 directions diffusion encoding. *PLoS One.* 2014;9(11):e112411.
61. Eddy: a tool for correcting eddy currents and movements in diffusion data. Available at <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/eddy>, zuletzt geändert am 31.08.2017 [Aufgerufen am 21.03.2019].
62. Andersson JLR, Graham MS, Zsoldos E, Sotiropoulos SN. Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images. *Neuroimage.* 2016 Nov;141:556-72.
63. Haneda J, Hagiwara A, Hori M, Wada A, Fukunaga I, Murata K, et al. A Comparison of Techniques for Correcting Eddy-current and Motion-induced Distortions in Diffusion-weighted Echo-planar Images. *Magn Reson Med Sci.* 2018 Dec.

64. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*. 2007 Jul;36(3):630-44.
65. Hua K, Zhang J, Wakana S, Jiang H, Li X, Reich DS, et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage*. 2008 Jan;39(1):336-47.
66. Mori S, Wakana S, Zijl PCMV, Nage-Poetscher LM. *MRI Atlas of Human White Matter*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2005.
67. Tamnes CK, Roalf DR, Goddings AL, Lebel C. Diffusion MRI of white matter microstructure development in childhood and adolescence: Methods, challenges and progress. *Dev Cogn Neurosci*. 2018 10;33:161-75.
68. Cohen J. A power primer. *Psychological Bulletin*, 112 (1), 155-159. 1992.
69. Jolles D, Wassermann D, Chokhani R, Richardson J, Tenison C, Bammer R, et al. Plasticity of left perisylvian white-matter tracts is associated with individual differences in math learning. *Brain Struct Funct*. 2016 Apr;221(3):1337-51.
70. Van Beek L, Ghesquiere P, Lagae L, De Smedt B. Left fronto-parietal white matter correlates with individual differences in children's ability to solve additions and multiplications: a tractography study. *Neuroimage*. 2014 Apr 15;90:117-27.
71. Turkeltaub A, Whitfield-Gabrieli S, Bammer R, Baldo JV, Dronkers NF, Gabrieli JD. Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: convergent evidence from normal variation and lesion studies. *Neuroimage*. 2008 Aug 15;42(2):1032-44.
72. Vestergaard M, Madsen KS, Baare WF, Skimminge A, Ejlertsen LR, Ramsoy TZ, et al. White matter microstructure in superior longitudinal fasciculus associated with spatial working memory performance in children. *J Cogn Neurosci*. 2011 Sep;23(9):2135-46.
73. Rauschecker AM, Deutsch GK, Ben-Shachar M, Schwartzman A, Perry LM, Dougherty RF. Reading impairment in a patient with missing arcuate fasciculus. *Neuropsychologia*. 2009 Jan;47(1):180-94.
74. Jung RE, Haier RJ. The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci*. 2007 Apr;30(2):135-54; discussion 54-87.
75. Van Hecke W, Emsell L, Sunaert S. *Diffusion Tensor Imaging - A Practical Handbook*, S. 279. New York: Springer; 2016.

8. Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Betreuern, PD Dr. Karin Kucian, PhD Sina McCaskey und PhD Volker Ressel. Durch die Erfahrungen in verschiedenen Gebieten war ich stets gut betreut. Vielen Dank für die Geduld, das Entgegenkommen bei unvorhersehbaren Verzögerungen und das schnelle Antworten auf Emails!

9. Lebenslauf

Name, Vorname(n): Meienberg, Fiona Maria

Geschlecht: weiblich

Geburtsdatum: 09.07.1995

Heimatort und Kanton: Menzingen, ZG

Ausbildung:	2002-2008	Primarschule Hedingen, ZH
	2008-2010	Kantonsschule Wiedikon, Zürich
	2010-2014	Mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium Rämibühl, Zürich. Abschluss gymnasiale Matur, mathematisch- naturwissenschaftliches Profil, Schwerpunkt Biologie und Chemie
	Seit 2015	Studium Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

10. Erklärung

Masterarbeit

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der von mir im Rahmen des Studiengangs

Humanmedizin

eingereichten schriftlichen Arbeit mit dem Titel

Diffusions-Tensor-Bildgebung als Prädiktor von Dyskalkulie bei Kindern

um eine von mir selbst und ohne unerlaubte Beihilfe sowie *in eigenen Worten* verfasste Masterarbeit* handelt.

Ich bestätige überdies, dass die Arbeit als Ganzes oder in Teilen weder bereits einmal zur Abgeltung anderer Studienleistungen an der Universität Zürich oder an einer anderen Universität oder Ausbildungseinrichtung eingereicht worden ist.

Verwendung von Quellen

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich *sämtliche* in der oben genannten Arbeit enthaltenen Bezüge auf fremde Quellen (einschliesslich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich *ausnahmslos* und nach bestem Wissen sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen anderer Autorinnen oder Autoren (Paraphrasen) die Urheberschaft angegeben habe.

Sanktionen

Ich nehme zur Kenntnis, dass Arbeiten, welche die Grundsätze der Selbstständigkeitserklärung verletzen – insbesondere solche, die Zitate oder Paraphrasen ohne Herkunftsangaben enthalten –, als Plagiat betrachtet werden und die entsprechenden rechtlichen und disziplinarischen Konsequenzen nach sich ziehen können (gemäss §§ 7ff der Disziplinarordnung der Universität Zürich sowie §§ 51ff der Rahmenverordnung für das Studium in den Bachelor- und Master-Studiengängen an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich)

Ich bestätige mit meiner Unterschrift die Richtigkeit dieser Angaben.

Datum: 09.01.2020

Name: Meienberg

Vorname: Fiona

Unterschrift:.....

* Falls die Masterarbeit eine Publikation enthält, bei der ich Erst- oder Koautor/-in bin, wird meine eigene Arbeitsleistung im Begleittext detailliert und strukturiert beschrieben.